

⑫ **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

⑲ Anmeldenummer: **87118364.6**

⑮ Int. Cl.⁴: **A61K 31/66** , **A61K 9/20** ,
A61K 9/48

⑳ Anmeldetag: **11.12.87**

⑳ Priorität: **20.12.86 DE 3643758**

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
27.07.88 Patentblatt 88/30

⑥④ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑦① Anmelder: **BOEHRINGER MANNHEIM GMBH**
Sandhofer Strasse 116
D-6800 Mannheim 31(DE)

⑦② Erfinder: **Demmer, Fritz, Dr. rer. nat.**
Kastanienweg 21
D-6945 Hirschberg-Leutershausen(DE)
Erfinder: **Stemmle, Berthold, Dr. rer. nat.**
Albweg 2
D-6832 Hockenheim(DE)

⑤④ **Clodronat-haltige Arzneimittel und Verfahren zur Herstellung derselben.**

⑤⑦ Die Erfindung betrifft Clodronat-haltige Arzneimittel mit einem Wirkstoffgehalt von 80 - 95 % und Verfahren zu ihrer Herstellung, wobei Wirkstoff, 2 - 10 % Füllstoffe und 0 - 5 % Gleitmittel granuliert werden, dem Granulat 1 - 5 % Gleitmittel beigemischt und diese Mischung zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln abgefüllt wird. Die Arzneimittel besitzen vorzugsweise einen Wirkstoffgehalt von 400 - 1000 mg pro Einzeldoses.

EP 0 275 468 A1

Clodronat-haltige Arzneimittel und Verfahren zur Herstellung derselben

Die Erfindung betrifft Clodronat-haltige Arzneimittel mit einem Wirkstoffgehalt von 80-95 % und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Natrium-Clodronat ist der chemische Kurzname für Methandichlordiphosphonsäure-dinatriumsalz. Es ist bekannt, daß diese Verbindung in Arzneimitteln zur Verhinderung der anomalen Mobilisierung und Abagerung von Calciumphosphat in tierischen und menschlichen Geweben verwendet werden kann (vgl. DE-B 18 13 659). Da diese Verbindung in relativ hoher Dosierung über lange Zeit appliziert werden muß, um ihre Wirkung zu entfalten, wird zur bequemen Applikation eine orale Arzneimittelform mit hohem Wirkstoffgehalt, d.h. vergleichsweise geringer Tablettengröße, benötigt. Übliche Tablettenrezepturen, wie sie für ähnliche Stoffe beispielsweise in der vorstehenden DE-B 18 13 659 beschrieben sind, erwiesen sich überraschenderweise als unbrauchbar, da die entsprechenden Produkte aufgrund der Eigenschaften des Clodronats dazu neigen, entweder an den Matrizenwänden der automatischen Füllmaschinen zu kleben und damit eine einwandfreie Dosierung verhindern oder bei Kapselmaschinen an den Dosier- bzw. Ausstoßstempelchen selbst kleben bleiben, wobei sich sogar stärkere Beläge bilden können und die Dosierung wiederum ungenügend ist.

Es stellte sich daher die Aufgabe, eine Clodronat-Rezeptur zu entwickeln, die eine hohe Wirkstoffkonzentration einerseits mit einer guten Verarbeitbarkeit in automatischen Füllmaschinen andererseits vereinigt, ohne daß darunter die Auflösungsgeschwindigkeit der fertigen Präparate bzw. die Bioverfügbarkeit des Präparates leidet.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, indem man Arzneimittel mit einem Gehalt von 80 bis ca. 95 % Clodronat, 2 bis 10 % Füllstoffen und 1 bis 10 % Gleitmittel herstellt. Als besondere Ausführungsform für diese Arzneimittel kommen Tabletten oder Kapseln in Frage. Der Wirkstoffgehalt liegt in der Regel im Bereich von 400 - 1000 mg pro Einheitsdosis.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten Clodronat in einer Menge von 80 - 95 % der Gesamtmit-schung, bezogen auf die wasserfreie Form des Clodronats. Zur Verwendung kommt vorzugsweise das Dinatriumsalz, das in Form seines Tetrahydrates, aber auch in einer wasserfreien Form eingesetzt werden kann. Selbstverständlich können auch andere physiologisch verträgliche Salze, wie z.B. das Lithium-, Kalium-, Ammonium- oder Calciumsalz oder auch die freie Säure, gegebenenfalls in Verbindung mit einem geeigneten Puffer, eingesetzt werden. Während üblicherweise zur Erzielung einer raschen Wirkstoff-Freisetzung mit einem möglichst feinkörnigen, d.h. gemahlene Wirkstoff gearbeitet wird, kann erfindungs-gemäß ein ungemahlene Produkt eingesetzt werden, welches auch Teilchen von über 400 µm enthält, wobei mindestens 70 % eine Korngröße unter 400 µm und vorzugsweise von unter 200 µm aufweisen.

Die Rezeptur enthält weiterhin Füllstoffe in einer Menge von etwa 2 - 10 %. Als solche können Stärke, Lactose, Glucose, Mannit, Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Cellulose oder andere für diesen Zweck in der Technik bekannte Produkte verwendet werden. Um die Auflösungsgeschwindigkeit in den gewünschten Freisetzungsbereich von 15 - 30 Minuten für eine in-vitro-Auflösungsrate von über 60 bzw. über 90 % zu bringen, wird der Rezeptur ein Sprengmittel in einer Menge von 2 - 10 % zugefügt. Als Sprengmittel haben sich insbesondere Carboxymethylstärke oder Carboxymethylcellulose sowie Kieselgel bewährt. Ein Austausch gegen entsprechend wirkende andere Produkte ist jedoch möglich. Die Rezeptur kann darüber hinaus noch ein Gleitmittel in einer Menge von 0 - 5 % enthalten.

Erfindungsgemäß werden die vorstehenden Komponenten trocken gemischt und mit einem üblichen Bindemittel, wie Stärkekleister oder auch nur Wasser feucht granuliert. Das getrocknete Granulat sollte eine Korngröße von 0,1 - 2 mm, vorzugsweise etwa 1 mm, aufweisen. Zur weiteren Verarbeitung wird diesem Granulat nochmals ein Gleitmittel in einer Menge von 1 - 5 % zugemischt, wobei Magnesiumstearat, Talkum, Paraffin, Aluminiumhydroxysilicat (Gleitol) oder ähnliche Produkte verwendet werden können. Besonders vorteilhaft ist eine Mischung aus Talkum und Magnesiumstearat, die in gleichen Teilen zugemisch-t werden. Es ist jedoch auch möglich, verschiedene Anteile dieser Mischung zu verwenden. Der Gesamtgehalt an Wirkstoff vermindert sich bei den so hergestellten Granulaten durch die nochmals zugesetzte Gleitmittelmenge nur geringfügig um ca. 1 - 2 %. Der prozentuale Anteil an Gleitmitteln bei den fertigen Arzneimitteln beträgt 1 - 10 % und vorzugsweise 4 - 8 %. Als besonders vorteilhaft hat sich der Bereich von 5 - 7 % erwiesen.

Diese Mischung, die sich gut auf automatischen Anlagen abfüllen läßt, kann anschließend zu Tabletten verpreßt oder in übliche Gelatine-kapseln abgefüllt werden. Tabletten bzw. Kapselgrößen werden vorzugs-weise so gewählt, daß eine Wirkstoffkonzentration von 400 - 1000 mg pro Dosis erhalten wird. Es ist auch möglich, zunächst Pellets oder Minitabletten herzustellen und diese anschließend in Kapseln zu größeren Dosierungseinheiten, z.B. >500 mg Wirkstoff oder in Beutel oder Dosen abzufüllen.

Die erfindungsgemäß zusammengesetzten Rezepturen lassen sich einwandfrei herstellen, ergeben gut rieselfähige und abfüllbare Granulate, welche beim Verpressen oder Abfüllen in Kapseln nicht an den Werkzeugen haften. Es läßt sich so eine einwandfreie Dosierung der Einzeldosis mit einer Abweichung von weniger als 2 %, normalerweise weniger als 1 % vom Sollgewicht erreichen.

5 Wichtiges Kriterium für die Güte der erfindungsgemäßen Arzneimittel ist die Auflösungsrate der Einzeldosis. Bei der Bestimmung der Auflösungsrate (USP-paddle-method) wurde festgestellt, daß die erfindungsgemäßen Rezepturen bereits nach 15 Min. zu mehr als 60 % und nach 30 Min. zu mehr als 90 % gelöst sind, während eine Rezeptur mit einem Gleitmittelgehalt von etwa 8 % eine Auflösungsrate von weniger als 30 bzw. weniger als 60 % aufweist (vgl. Tabelle).

10 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel sowie der Vergleichsprodukte ist in den folgenden Beispielen beschrieben, ohne daß dadurch die Erfindung beschränkt sein soll.

Beispiel 1

15

Standardrezeptur I

20	Pos. 1 Natriumclodronat x 4H ₂ O	500 mg
	Pos. 2 Talkum	23 mg
	Pos. 3 Maisstärke	15 mg
	Pos. 4 Natriumcarboxymethylstärke	10 mg
25	Pos. 5 Magnesiumstearat	2 mg
		<hr/>
		550 mg

30

Standardrezeptur II

35	Pos. 1 Natriumclodronat (wasserfrei)	400 mg
	Pos. 2 Talkum	18 mg
	Pos. 3 Maisstärke	12 mg
	Pos. 4 Natriumcarboxymethylstärke	8 mg
40	Pos. 5 Magnesiumstearat	2 mg
		<hr/>
		440 mg

a) Ansatzgröße: 200 000 Stück

45

A. Pos. 1 und Pos. 2 mischen und mit einem 15 %-igen Kleister aus Pos. 3 und Wasser in einem Granulator (z.B. Diosna) granulieren, trocknen und sieben.

B. Pos. 4 und Pos. 5 mit Granulat aus A. mischen.

Das erhaltene Granulat ist gut rieselfähig, jedoch tritt nach kurzer Zeit ein Belag in den Dosierröhrchen und der Ausstoßvorrichtung der Abfüllmaschine auf, der eine einwandfreie Dosierung verhindert.

b) Ansatzgröße: 10 000 Stück

55 A. Pos. 1 bis Pos. 3 mischen und mit Wasser in einem Granulator (z.B. Diosna) granulieren, trocknen und sieben.

B. Pos. 4 und Pos. 5 mit Granulat A. mischen.

Rieselfähigkeit ungenügend, größere Dosierungsschwankungen sind unvermeidbar.

Beispiel 2ErfindungsemäÙe Rezeptur

5 Zu dem gemäß Beispiel 1a) hergestellten Granulat (Pos. 1 - 3) werden zusätzlich zu den Pos. 4 und Pos. 5

- a) 2,5 mg Magnesiumstearat und 2,5 mg Talkum in einer Menge von ca. 1 %
 b) 5 mg Magnesiumstearat und 5 mg Talkum in einer Menge von ca. 2 % bzw.
 10 c) 10 mg Magnesiumstearat und 10 mg Talkum in einer Menge von ca. 4 % zugefügt.

Die unter a) und b) erhaltenen Granulate sind einwandfrei rieselfähig und in automatischen Abfüllmaschinen abfüllbar.

Durch weitere Erhöhung der Gleitmittelzusätze auf 4 % (s. o. unter c), so daß sich zusammen mit dem bereits in der Rezeptur 1 enthaltenen Anteil von 4 % eine Gesamtgleitmittelmenge von 8 % ergibt, werden
 15 ebenfalls gut verarbeitbare Granulate erhalten, die jedoch in der fertigen Rezeptur eine ungenügende Auflösungsrate aufweisen (vgl. Tabelle).

20

T a b e l l e

25

Beispiel	Gleitmittel- zusatz	15 Min. Auflösungsrate	30 Min. Auflösungsrate	15 Min. VK % Streuung	30 Min.
30 la	-	-	-	-	-
35 lb	-	-	-	-	-
40 2a	5 mg	88	99	1,8	1,3
45 2b	10 mg	69	103	2,2	0
2c	20 mg	26	58	62,3	33,3

45

Ansprüche

50 1. Verfahren zur Herstellung von Clodronat-haltigen Arzneimitteln, enthaltend

80 - 95 % Clodronat.

2 - 10 % Füllstoffe,

1 - 10 % Gleitmittel.

55

dadurch gekennzeichnet, daß die trockenen Komponenten gemischt werden, mit einem wäßrigen Bindemittel feucht granuliert werden und anschließend die Granulate getrocknet werden, wobei dem fertigen

Granulat zusätzlich ein Gleitmittel in einer Menge von 1 - 5 % beigemischt wird und die Mischung zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln abgefüllt wird, die Auflösungsraten von >90 % nach 30 Minuten aufweisen.

5 2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die trockenen Komponenten 80 - 95 % Clodronat, 2 - 10 % Füllstoffe und 0 - 5 % Gleitmittel enthalten.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das wäßrige Bindemittel 2,5 - 20 % Stärke enthält.

4. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als zusätzliche Gleitmittel Magnesiumstearat und Talkum verwendet werden.

10 5. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Clodronat in Form des Tetrahydrates eingesetzt wird.

6. Arzneimittel, enthaltend

80 - 95 % Clodronat,

15 2 - 10 % Füllstoffe und

1 - 10 % Gleitmittel.

7. Arzneimittel gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form von Tabletten oder Kapseln mit einem Wirkstoffgehalt von 400 - 1000 mg vorliegt.

20 8. Arzneimittel gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß pro Einzeldosis 500 mg Natriumclodronat \times 4 H₂O, 10 mg Natriumcarboxymethylstärke, 15 mg Maisstärke, 23 - 28 mg Talkum und 2 - 7 mg Magnesiumstearat als Pulver zu einer Tablette verpreßt oder in einer Kapsel abgefüllt sind.

25

30

35

40

45

50

55



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
A	EP-A-0 015 370 (SYMPHAR) * Seite 1, Zeilen 1-7; Seite 30, Zeile 24 - Seite 31, Zeile 10 * ---	5	A 61 K 31/66 A 61 K 9/20 A 61 K 9/48
A	FR-A-2 005 229 (THE PROCTER & GAMBLE CORP.) * Seite 2, Zeile 18 - Seite 4, Zeile 13; Seite 6, Zeile 26 - Seite 7, Zeile 18; Seiten 13-15, Beispiele I,II * & DE-C-1 813 659 (Kat. D,A) ---		
A	DE-A-2 128 461 (HOFFMANN-LA ROCHE) ---		
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 100, Nr. 6, 6. Februar 1984, Seite 570, Zusammenfassung 43398m, Columbus, Ohio, US; M. NARDELLI et al.: "A structural study on metal binding of gem-diphosphonates, bone growth regulators", & INORG. CHIM. ACTA 1983, 80(6), 259-71 -----		
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4)
			A 61 K C 07 F
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
DEN HAAG	30-03-1988	BENZ K.F.	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	